

論文の内容の要旨

1 目的

小児期に発症した、肺動脈性肺高血圧症 (pulmonary arterial hypertension: PAH) における新規の疾患原因遺伝子を同定し、その機能解析を行うことで発症機序を解明する。さらには原因遺伝子変異と臨床像との関係をあきらかにし、また、予後予測に有用なバイオマーカーを同定することで、同疾患の早期発見・治療・予後改善に資する。

2 対象並びに方法

1) *BMPR1B* 遺伝子変異の機能解析

PAH 症例で同定された *BMPR1B* 変異がタンパク機能に与える影響について解析した。

2) *NOTCH3* 遺伝子変異の機能解析

PAH の他の原因遺伝子候補 *NOTCH3* の変異がタンパク機能に与える影響について解析した。

3) 小児期発症 特発性/遺伝性 PAH における遺伝子変異と臨床像

小児期に発症した PAH 症例について、疾患原因遺伝子変異の有無と病態との関連を後方視的に検索した。

4) 小児期発症 特発性/遺伝性 PAH における新規バイオマーカーの同定

小児期に発症した PAH 症例について、その予後予測に有用な可能性のあるバイオマーカー候補を検索した。

3 成績

1) *BMPR1B* 遺伝子変異の機能解析

ウェスタンブロット法により *BMPR1B* 変異種 F392L が SMAD8 のリン酸化を野生型と比較して増強させ、さらにルシフェラーゼアッセイで SMAD8 および SMAD4 と相互作用した場合に *BMPR1B* 変異種 S160N、F392L とともに BMP 転写活性を有意に増強させることをあきらかにした。

2) *NOTCH3* 遺伝子変異の機能解析

各安定細胞株の細胞増殖能および細胞生存性を検討したところ、変異種は野生種よりも細胞増殖および細胞生存性を亢進させることがあきらかになった。

3) 小児期発症 特発性/遺伝性 PAH における遺伝子変異と臨床像

BMPR2 遺伝子変異保持者の予後は、既知の遺伝子変異を持たない非変異群よりも不良であり、*ALK1* 遺伝子変異保持者の予後も非変異群よりも不良である傾向にあった。

4) 小児期発症 特発性/遺伝性 PAH における新規バイオマーカー

バイオマーカー候補の 10 項目を測定して予後と比較したところ、可溶性 ST2 (sST2) が最もよく予後と関連している可能性が見出された。さらにナトリウム利尿ペプチド前駆体 N 末端フラグメント (NT-proBNP) と sST2 の両者が上昇している症例群ではその他の群よりも有意に予後が不良であることをあきらかにした。

4 考察

1) *BMPR1B* 遺伝子変異の機能解析

既報では BMP シグナリングの低下が PAH 発症に関与するとされているが、*BMPR1B* 遺伝子変異がもたらす同シグナリングの亢進も PAH の病態に関与している可能性が示唆された。

2) *NOTCH3* 遺伝子変異の機能解析

PAH では肺動脈平滑筋細胞が異常増殖して肺血管抵抗が増加し、右心不全をもたらすことが既に報告されている。*NOTCH3* 遺伝子の変異がその機序に関与する可能性が示唆された。

3) 小児期発症 特発性/遺伝性 PAH における遺伝子変異と臨床像

BMPR2 および *ALK1* 遺伝子変異を持つ症例は予後不良な傾向にあるため、肺移植などの積極的な治療方法を考慮する必要があると考えられる。

4) 小児期発症 特発性/遺伝性 PAH における新規バイオマーカーの同定

NT-proBNP については以前からバイオマーカーとして一定の有用性が認められていたが、今回の研究で sST2 との同時測定が予後予測により有用であることが示された。この 2 項目の同時測定は病態評価および治療方針の確定に貢献できると考えられる。

5 結 論

PAH の原因遺伝子候補として *BMPR1B* 遺伝子変異を同定し、これらの変異が BMP シグナリングを亢進させることを示した。

さらに *NOTCH3* 遺伝子の変異を同定し、これが細胞増殖能および細胞生存性を亢進させることをあきらかにし、PAH の病態に深く関与する肺動脈平滑筋細胞の増殖に関連している可能性を示した。

また、小児期発症 PAH における遺伝子変異と臨床像の関係を検討した結果、非変異群よりも予後不良な傾向にあった *BMPR2* および *ALK1* 遺伝子変異群についてはより積極的な治療を考慮することが重要と考えられた。

加えて、sST2 と NT-proBNP の同時測定が、小児期発症 PAH の重症度および予後を予測するために有用なバイオマーカーになりうることを示した。